

L3 ANSWER 68 OF 99 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN
AN 1997:341006 CAPLUS
DN 127:23793
TI Analgesic and anti-inflammatory preparations containing **ibuprofen**
and sodium **chondroitin** sulfate
IN Haratani, Masahiro; Takada, Masayuki
PA Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd., Japan
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 8 pp.
CODEN: JKXXAF
DT Patent
LA Japanese
FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 09087174	A2	19970331	JP 1995-247287	19950926
PRAI	JP 1995-247287		19950926		

AB The title prepns. show remarkably stronger analgesic and anti-inflammatory activities than **ibuprofen** or Na **chondroitin** sulfate (I) alone. The prepns. can also contain caffeine. Oral administration of 200 mg/kg **ibuprofen** and and 300 mg/kg I showed far better analgesic activity in rats than **ibuprofen** or I alone.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-87174

(43)公開日 平成9年(1997)3月31日

(51)Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/19	AAH		A 6 1 K 31/19	AAH
31/52			31/52	
31/725	A B E		31/725	A B E

審査請求 有 請求項の数4 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平7-247287

(22)出願日 平成7年(1995)9月26日

(71)出願人 000186588

小林製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町4丁目3番6号

(72)発明者 原谷 昌宏

兵庫県尼崎市潮江1丁目15-2-604

(72)発明者 高田 雅之

兵庫県尼崎市戸ノ内町2丁目6-30-213

(74)代理人 弁理士 角田 嘉宏

(54)【発明の名称】 鎮痛性および抗炎症性組成物

(57)【要約】

【課題】 優れた鎮痛性および抗炎症性を呈する、低毒性の薬剤組成物を提供する。

【解決手段】 イブプロフェンと、コンドロイチン硫酸ナトリウム、さらに任意にカフェインを含んだ、鎮痛性および抗炎症性を備えた低毒性の薬剤組成物。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 イブプロフェン、およびコンドロイチン硫酸ナトリウムを含むことを特徴とする鎮痛性および抗炎症性を備えた薬剤組成物。

【請求項2】 前記イブプロフェン1重量部に対して、0.5〜7重量部のコンドロイチン硫酸ナトリウムを含む請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 前記組成物が、カフェインをさらに含む請求項1もしくは2に記載の組成物。

【請求項4】 前記イブプロフェン1重量部に対して、0.1〜4重量部のカフェインを含む請求項3に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた鎮痛性および抗炎症性を呈する薬剤組成物、詳しくは、イブプロフェンならびにコンドロイチン硫酸ナトリウムを含むことを特徴とする鎮痛性および抗炎症性組成物に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】イブプロフェン〔化学名：(±)2-(p-イソブチルフェニル)-プロピオン酸〕は、抗炎症および鎮痛解熱活性を有する医薬品として知られている。

【0003】そして、従来より、このイブプロフェンによる薬効、特に、鎮痛性および抗炎症性作用を増大ならしめるために、イブプロフェンとカフェインの適量との組み合わせにより、哺乳動物において、イブプロフェンが奏する鎮痛性および抗炎症性作用を相乗的に高める配合解熱鎮痛剤が提案されている〔特開昭56-154416号参照〕。この先行技術の配合剤によれば、イブプロフェン単独製剤の場合と比較して、同一の鎮痛性および抗炎症性作用を得るに必要なイブプロフェンの量が低減できるのみならず、所定用量域において、増大し、かつ安定した鎮痛性および抗炎症性作用が維持できるとされている。

【0004】同様に、イブプロフェンが呈する鎮痛性および抗炎症性作用の薬効を速やかに得る目的で、イブプロフェンとカフェインとの組み合わせからなる組成物が提案されている〔特表昭59-501413号参照〕。

【0005】一方で、コンドロイチン硫酸については、解毒効果ならびに様々な疼痛疾患に対する鎮痛作用〔島津直久、他、「コンドロイチン硫酸について」、フレグランス ジャーナル、第9号、第78〜81頁、1974年〕のほか、その保湿剤としての有用性〔松井健次、「酸性ムコ多糖体の保湿性について」、フレグランス ジャーナル、第56号、第32〜38頁、1982年〕も報告されている。

また、コンドロイチン硫酸のナトリウム塩である、コンドロイチン硫酸ナトリウムは、医薬用途への応用よりもむしろ、食品添加物（保水乳化安定剤）などの用途が主流をなしているのが実状である。なお、コンドロ

2

イチン硫酸ナトリウムの医薬用途への応用に関して、サリチル酸ナトリウムと組み合わせて調製したカシロンの鎮痛作用の研究において、サリチル酸ナトリウムとの共存下でのみ鎮痛（併用）効果があること、ならびにコンドロイチン硫酸ナトリウムの単独投与による鎮痛効果は認められなかった旨の報告がある〔神守功二、他、「カシロンの鎮痛作用（サリチル酸ナトリウム・コンドロイチン硫酸ナトリウム配合剤）」、基礎と臨床、第21巻、第1号、第7〜9頁、1987年1月〕。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、イブプロフェンが呈する薬効を、従来技術よりさらに有効に引き出すための研究結果に基づくものである。すなわち、本発明者らは、イブプロフェンの薬効を誘導するに適切な化合物を検索した結果、コンドロイチン硫酸ナトリウムにおいてその有用性を知見し、本発明を完成するに至ったものである。

【0007】具体的には、コンドロイチン硫酸ナトリウムとイブプロフェンとを共に配合することで、イブプロフェンの単独投与による場合よりも鎮痛性および抗炎症性作用を改善しようとするものである。加えて、イブプロフェンとカフェインからなる配合物にコンドロイチン硫酸ナトリウムを加えた場合でも、イブプロフェン・カフェイン配合物よりも、有意に改善された薬効が引き出される。

【0008】このように、本発明の薬剤組成物とは、コンドロイチン硫酸ナトリウムのイブプロフェンおよび／またはカフェインに対する作用に関する知見に基づくものであり、その薬剤組成物を構成するイブプロフェン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、さらにはカフェインによる好ましい構成比（重量比）を以下に示す。

【0009】すなわち、コンドロイチン硫酸ナトリウムに関しては、後述する実験結果ならびに当該技術分野での認識を考慮すれば、安定した薬効を維持する上で、イブプロフェン1重量部に対して、0.5〜7重量部のコンドロイチン硫酸ナトリウムを含むようにすることが好ましい。このことはすなわち、コンドロイチン硫酸ナトリウムの量が0.5重量部より小さければ、所望の薬効が得にくくなり、また、コンドロイチン硫酸ナトリウムの量が7重量部より大きくなると、製剤化しにくくなるという製造上の問題が生じることによる。

【0010】また、同様の観点から、イブプロフェン1重量部に対しては、0.1〜4重量部、好ましくは0.33重量部のカフェインをさらに含むようにして本願組成物を調製するのが望ましい。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の薬剤組成物に関して、従来技術の配合剤あるいは組成物との比較を通じて、以下の実施例にて詳細に説明するが、本発明が、これら実施例の開示に基づいて限定的に解釈されるべきでないこと

は勿論である。

【0012】

【実施例】

実施例1：本発明組成物による鎮痛作用の検定

〔イースト浮腫試験（経口投与法）〕

本発明組成物による鎮痛作用を確認するために、以下の5つの試料①～⑤を調製し、下記の手順により実験を行った。

【0013】〔試料調製〕

① 5%アラビアゴム生理食塩水。

【0014】② 200mg/投与動物体重(kg)のイブプロフェンとアラビアゴムを粉体混合して得た混合物を、最終体積が100mlになるように、精製水で溶解して調製した溶液〔処方1〕。

【0015】③ 200mg/投与動物体重(kg)のイブプロフェン、300mg/投与動物体重(kg)のコンドロイチン硫酸ナトリウム、およびアラビアゴムを粉体混合して得た混合物を、最終体積が100mlになるように、精製水で溶解して調製した溶液〔処方2〕。

【0016】④ 200mg/投与動物体重(kg)のイブプロフェン、66.7mg/投与動物体重(kg)のカフェイン、およびアラビアゴムを粉体混合して得た混合物を、最終体積が100mlになるように、精製水で溶解して調製した溶液〔処方3〕。

【0017】⑤ 200mg/投与動物体重(kg)のイブプロフェン、300mg/投与動物体重(kg)のコンドロイチン硫酸ナ

*トリウム、66.7mg/投与動物体重(kg)のカフェイン、およびアラビアゴムを粉体混合して得た混合物を、最終体積が100mlになるように、精製水で溶解して調製した溶液〔処方4〕。

【0018】〔実験手順〕体重100g前後のWister系雄ラット（6週齢）を用いて、Randallらの方法〔RANDALL, L.O. and SELITTO, J.J.: Archs int. Pharmacodyn. Ther. III, 409(1957)〕に準じて試験を行った。

【0019】試験ラットの正常足の疼痛閾値を平均化するために、天秤式加圧装置〔ANALGESY METER: 室町機械（株）、（株）バイオメディカ〕を用いて疼痛閾値を測定し、また、1グループが10匹となるようにグループ分けを行った。次に、試料組成物の経口投与量を決定するために、各ラットの体重を測定した。

【0020】試験ラットの足趾に5%イースト懸濁液0.1mlを注射して疼痛を誘発した。

【0021】注射して2時間後に、各試料をラットに経口投与した。経口投与から1時間後に、右後足の疼痛閾値に関して、前記天秤式加圧装置を用いて、圧刺激に対する後股足の撤去反応を指標として、疼痛閾の測定を実施した。

【0022】このようにして得られた結果を下記表1にまとめ、グラフ（図1）に表した。

【0023】

【表1】

		対照区	処方1	処方2	処方3	処方4
成分	イブプロフェン (200mg/kg)	—	○	○	○	○
	コンドロイチン硫酸ナトリウム (300mg/kg)	—	—	○	—	○
	カフェイン (66.7mg/kg)	—	—	—	○	○
平均		30.8	44.5	68.4	52.8	77.0
±標準偏差		±11.9	±18.1	±15.6	±15.7	±15.9

凡 例： ○ … 該当成分を含む。
— … 該当成分を含まない。

【0024】また、片側検定（危険率5%）により、各試料間の効果についての有意差の有無について検討した。その結果を、下記表2にまとめた。

【0025】

【表2】

※ 処方間の有意差の有無

対照区	処方1	処方2	処方3	処方4
対照区	○	○	○	○
処方1		○	×	○
処方2			○	○
処方3				○
処方4				

凡 例： ○ … 有意差有り。
× … 有意差無し。

【0026】表1および2の結果から明らかな通り、本願発明による試料（処方2と4）は、従来技術による試料（対照区、処方1と3）からして抜kindで鎮痛効果

5

を示したのみならず、本願発明と従来技術の試料との間には、いずれもその鎮痛効果に関して数値的な有意差が認められ、本願発明の試料組成物による改善された鎮痛効果が実証されたのである。

【0027】実施例2：本願組成物による抗炎症性作用の検定〔血管透過性の測定〕

本願発明試料による抗炎症性作用を確認するために、以下の4つの試料⑥～⑨を調製し、下記の手順により実験を行った。

【0028】〔試料調製〕

⑥ 5%アラビアゴム生理食塩水〔対照区〕。

【0029】⑦ 200mg/投与動物体重(kg)のイブプロフェンと300mg/投与動物体重(kg)のコンドロイチン硫酸ナトリウムを含む、5%アラビアゴム生理食塩水〔処方2〕。

【0030】⑧ 200mg/投与動物体重(kg)のイブプロフェンと 66.7mg/投与動物体重(kg)のカフェインを含む、5%アラビアゴム生理食塩水〔処方3〕。

【0031】⑨ 200mg/投与動物体重(kg)のイブプロフェン、300mg/投与動物体重(kg)のコンドロイチン硫酸ナトリウム、および 66.7mg/投与動物体重(kg)のカフェインを含む、5%アラビアゴム生理食塩水〔処方4〕。

【0032】〔実験手順〕本願組成物の抗炎症作用を試験するために、体重20g前後のddy 雄性マウスを用い *

6

*て、Whittle 法〔WHITTLE, B.A.: Br. J. Pharmacol. 2, 246 (1964)〕によって血管透過性の測定を行った。

【0033】まず、1グループが10匹となるようにマウスをグループ分けした。次に、対照区のマウスには5%アラビアゴム生理食塩水を、また、各処方区のマウスには対応する上記試料⑦～⑨のいずれかを経口投与した。

【0034】試料を経口投与して1時間後に、生理食塩水で4%の濃度に調製したポンタミンスカイブルーの0.1ml/10gを各マウスの尾静脈内に投与し、さらに5分後、0.6%酢酸液の0.1ml/10gを各マウスの腹腔内に注射した。0.6%酢酸液を注射して20分後に、各マウスを断頭放血して致死せしめ、開腹して、約8mlの蒸留水で腹腔内壁を洗浄した。そして、腹腔内壁の洗浄液をガラスウールで濾過して遠沈管(30ml)に回収し、最終容量を10mlとした。

【0035】この最終溶液の4mlに0.1N 水酸化ナトリウムの0.1mlを加えた後、590nmにおける吸光度を、分光光度計〔U best-35, JASCO製〕を用いて各試料の吸光度を測定した。

【0036】このようにして得られた結果を下記表3にまとめ、グラフ(図2)に表した。

【0037】

〔表3〕

		対照区	処方2	処方3	処方4
成分	イブプロフェン (200mg/kg)	—	○	○	○
	コンドロイチン 硫酸ナトリウム (300mg/kg)	—	○	—	○
	カフェイン (66.7mg/kg)	—	—	○	○
平均		0.333	0.162	0.209	0.105
±標準偏差		±0.149	±0.073	±0.118	±0.031

凡 例： ○ … 該当成分を含む。
— … 該当成分を含まない。

【0038】また、片側検定(危険率5%)により、各試料間の効果についての有意差の有無について検討した。その結果を、下記表4にまとめた。

【0039】

〔表4〕

処方間の有意差の有無

対照区	処方2	処方3	処方4
対照区	○	○	○
処方2		×	○
処方3			○
処方4			

凡 例：
○ … 有意差有り。
× … 有意差無し。

※【0040】表3および4の結果から明らかな通り、本願発明による試料(処方2と4)は、従来技術による試料(対照区と処方3)からして改善された抗炎症作用を示しているのみならず、本願発明と従来技術との間には、いずれもその抗炎症作用に関して数値的な有意差が認められている。

【0041】実施例3：コンドロイチン硫酸ナトリウムの処方量が本願薬剤組成物の鎮痛作用に対する影響の検定

〔イースト浮腫試験(経口投与法)〕

まず、コンドロイチン硫酸ナトリウム単独の処方による鎮痛作用への影響について検討した。200、400、1000、および2000mg/kgの濃度の各コンドロイチン硫酸ナトリウムを含む5%アラビアゴム生理食塩水を用いて、実施例1に記載の実験手順に従ってイースト浮腫試験

※50 (経口投与法)を行い、各組成物の鎮痛作用を定量化し

た。図3に示した試験結果から、驚くべきことに、本イースト浮腫試験において、コンドロイチン硫酸ナトリウム自体に鎮痛作用があることが確認され、またコンドロイチン硫酸ナトリウム濃度の増大に伴った鎮痛作用の向上が観察された。

【0042】この結果を受けて、次に、下記表5に示したように、固定したイブプロフェン用量に対してコンドロイチン硫酸ナトリウム処方量を変更させて、9種類の本願薬剤組成物を調製した。そして、これら薬剤組成物*

*物を用いて実施例1に記載の実験手順に従ってイースト浮腫試験（経口投与法）を行い、各組成物の鎮痛作用を定量化した。また、二標本検定（片側検定、危険率5%）により、処方1試料に対するその他の各試料間が呈した閾値との間の有意差の有無について検討した。

【0043】これら試験結果を、下記表5にまとめ、グラフ（図4）に表した。

【0044】

【表5】

処 方 No.	成 分 (mg/kg)		平 均 ± 標準偏差	有意差* の有無 (対処方1)
	イブプロフェン	コンドロイチン硫酸ナトリウム		
1	200	0	43.4 ± 13.4	—
5	200	30	47.6 ± 6.7	—
6	200	100	58.3 ± 7.1	+
7	200	200	59.1 ± 9.5	+
8	200	300	58.0 ± 8.5	+
9	200	600	58.3 ± 14.0	+
10	200	900	58.6 ± 8.9	+
11	200	1200	62.0 ± 7.4	+
12	200	1333	66.1 ± 12.0	+

*：処方 No.1 との二標本検定（片側検定、危険率5%）での有意差の有無（+：有意差有り、—：有意差無し）

【0045】表5の結果より、イブプロフェン1重量部に対して、0.5〜7重量部のコンドロイチン硫酸ナトリウムの濃度範囲とすることで、一段と増大した鎮痛効果が相乗的に得られることが認められた。

【0046】実施例4：本願薬剤組成物のLD₅₀の測定
本願薬剤組成物のLD₅₀を、以下のようにして測定した。

まず、下記表6に示した処方に従って各組成物を調製し、これらをマウスに経口投与した。すなわち、体重20g前後のddy 雄性マウスを、1グループが10匹となるようにマウスを6群にグループ分けし、処方aについて※

※は初期投与値1190mg/kg、公比1.4で、また、処方bについては初期投与値1250mg/kg、公比1.4として測定を行った。

【0047】なお、対照として、イブプロフェン(75mg)、コンドロイチン硫酸ナトリウム(112.5mg)、あるいはカフェイン(25mg)のいずれかを単独で用いて、前記した方法に従って、そのLD₅₀を求めた。これらの試験結果を、下記表6にまとめた。

【0048】

【表6】

		処方 a	処方 b	対 照		
成 分 (mg)	イブプロフェン	75	75	75	-----	-----
	コンドロイチン硫酸ナトリウム	112.5	112.5	-----	-----	112.5
	カフェイン	25	-----	-----	25	-----
LD ₅₀ 値 (mg/kg)		2125	2918	1160	200	10500<

【0049】表6の結果から、本願組成物が改善された薬理効果を呈することに加え、毒性も低減されており、薬剤としての用途に有用であることが確認されたのである。

【0050】

【発明の効果】このように、本発明によると、コンドロイチン硫酸ナトリウムの新規の薬理効果が解明されたことに加え、コンドロイチン硫酸ナトリウムをイブプロフェン、さらにはカフェインと組み合わせることで、従来のイブプロフェン含有組成物よりも改善された鎮痛性お★50

★よび抗炎症作用を呈する薬剤組成物が提供されるのである。また、その毒性は、従来のイブプロフェン含有組成物よりも低減されたものであり、薬剤用途への応用をも容易ならしめるなどの、優れた効果を奏するものである。

【図面の簡単な説明】

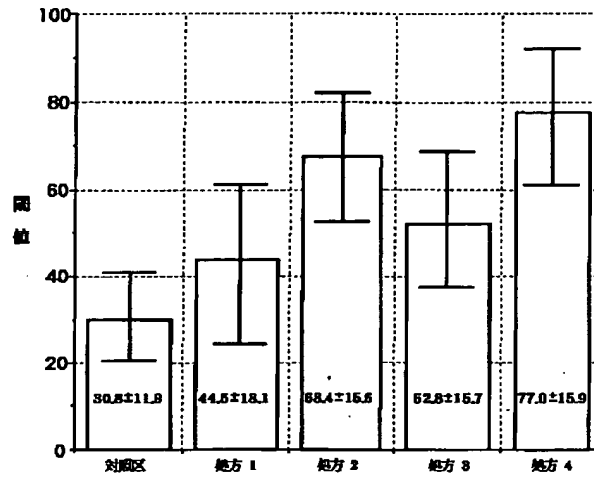
【図1】本願薬剤組成物が呈する鎮痛作用の定量結果を示すグラフである。

【図2】本願薬剤組成物が呈する抗炎症作用の定量結果を示すグラフである。

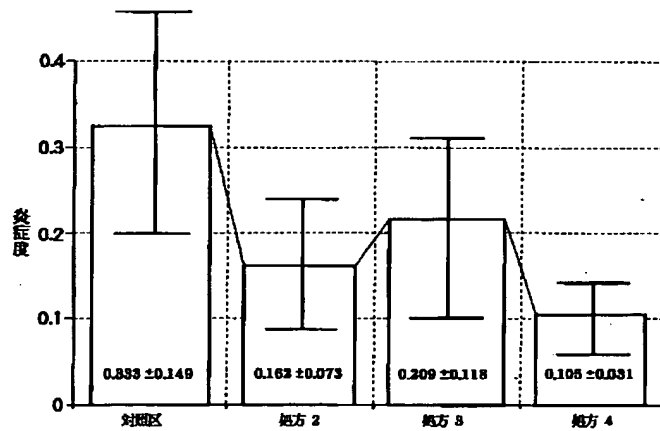
【図3】 コンドロイチン硫酸ナトリウムが呈する鎮痛作用の定量結果を示すグラフである。

【図4】 本願薬剤組成物が呈する鎮痛作用の定量結果を示すグラフである。

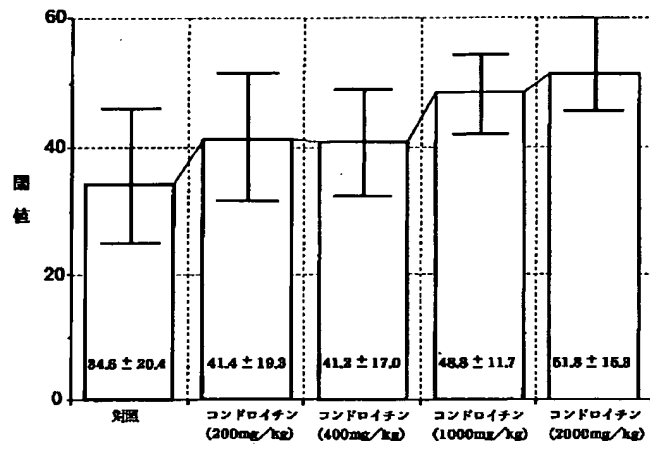
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

